

# T1G3 방광암에서 경요도절제술 및 방광 내 BCG 주입요법 후 재발 및 진행의 임상양상

## Clinical Manifestation of Tumor Recurrence and Progression after Transurethral Resection and BCG Intravesical Instillation in Patients with T1G3 Bladder Cancer

Kyoung Bin Cha, Byung Ha Chung, Sung Joon Hong

From the Department of Urology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** T1G3 bladder tumor has an incidence ranging from 6 to 23% of all superficial bladder tumors, a recurrence rate of 50 to 74%, and a rate of up to 50% for progression to invasive cancer after transurethral resection (TUR) followed by intravesical BCG instillation. We evaluated the recurrence and progression rates after TUR followed by BCG intravesical instillation.

**Materials and Methods:** We retrospectively reviewed the records of 30 patients with T1G3 transitional cell carcinoma (TCCa); a group consisting of 14 papillary, 14 non-papillary and 2 mixed TCCa. We evaluated the tumor recurrence and progression rates in relation with the patients' age, tumor multiplicity and configuration. Mean patients' age was 63.2 years and mean follow-up duration was 32.2 months. All patients received TUR and BCG intravesical instillation.

**Results:** Eleven cases (36.7%) had recurrence after a mean interval of 8.3 months, and 6 cases (20%) had progression after a mean interval of 10.2 months. The mean age appears to be a predictive factor of tumor recurrence, but not progression. All cases of non-papillary TCCa progressed to invasive bladder cancer. Two-year cumulative recurrence-free survival was 66.7% and progression-free survival was 83.3%.

**Conclusions:** Our study demonstrated the high recurrence rate and progression potential of T1G3 bladder tumor. In cases of tumor recurrence during the follow-up period in elderly patients and in cases of reported non-papillary TCCa, close observation is recommended and early cystectomy should be considered. (Korean J Urol 2002; 43:490-495)

**Key Words:** Bladder tumor, T1G3, Recurrence, Progression

대한비뇨기과학회지  
제 43 권 제 6 호 2002

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실

차경빈 · 정병하 · 홍성준

접수일자 : 2002년 3월 27일  
채택일자 : 2002년 5월 28일

교신저자 : 홍성준  
세브란스병원 비뇨기과  
서울시 서대문구 신촌동 134  
☎ 120-752  
Tel: 02-361-5800, 5806  
Fax: 02-312-2538  
E-mail: sjhong@yumc.  
yonsei.ac.kr

## 서 론

표재성 방광암은 침윤 정도에 따라서 비침습적 종양 (Ta), 상피내종양 (Tis), lamina propria를 침범한 종양 (T1)으로 나누어지며<sup>1</sup> 그 조직학적인 특성에 따라서 유두상 종양과 비유두상 종양, 그리고 그 두 가지가 혼합된 혼합형으로 나누어진다.<sup>2</sup> 또한 그 조직학적 분화도에 따라서 low grade와 high grade로 분류할 수 있다.<sup>2</sup> 이런 다양한 조직학적 분류와 침윤 정도에 따라서 그 자연경과와 예후가 다양하여 일부는 장기간 암의 진행은 없이 지속적으로 표재성 방광암으로 재발하기도 하고, 일부는 침윤성 방광암으로 급속히 진행

하기도 하여 평균적으로 50% 이상에서 재발을 보이고 high grade의 경우 21-48%에서 침윤성 혹은 전이성 방광암으로 진행하여 이로 인해 사망하는 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup> 표재성 방광암의 치료는 경요도절제술을 통해 종양을 완전히 제거하고 방광 내 BCG 주입요법을 시행하는 것이 가장 좋은 치료방법으로 알려져 있고,<sup>4</sup> BCG 주입요법은 임상적으로 관찰되지 않는 잔존암을 제거하고 새로운 종양의 발생을 방지하며 침윤성 방광암으로의 진행과 다른 장기로의 전이를 막는 데 그 목표를 두고 있다.<sup>5</sup>

T1G3 방광암은 표재성 방광암 전체의 6-23%를 차지하며 예후가 나쁜 고위험군으로<sup>6-8</sup> 침윤성 방광암으로 진행하거나 다른 장기로의 전이를 일으킬 가능성이 많다.<sup>6</sup> 특히 종양

의 수가 여러 개이고 재발한 경우 그리고 상피내종양과 동반된 경우는 추후 사망에 이를 가능성이 높은 것으로 보고되고 있다.<sup>9</sup> 경요도절제술만 시행한 경우는 50-74%에서 재발을 보이고 25-48%에서 진행을 보이며,<sup>7-9</sup> 최근 발표된 15년 추적검사결과에 따르면 경요도절제술을 시행한 후 BCG 치료를 시행하더라도 침윤성 방광암으로의 진행을 보인 경우를 52%로 보고하고 있다.<sup>1</sup> 이는 고위험군의 T1G3 방광암에서는 초기에 방광적출술을 시행해야 한다는 주장을 뒷받침할 수 있는 결과로 볼 수 있으나,<sup>10,11</sup> 모든 T1G3 방광암 환자에서 바로 근치적방광절제술을 시행하는 것은 방광보존이 가능한 많은 예에서 과잉치료가 아닐 수 없으며 반대로 방광보존에 집착하는 것은 암의 진행에 따른 많은 위험성들을 간과할 수 있다는 데 어려움이 있다. 이에 T1G3 표재성 방광암의 치료에 있어 근치적방광절제술을 시행하는 방법과 방광보존을 하는 방법 중 어느 것을 선택하느냐는 표재성 방광암의 치료에 있어 가장 어려운 문제 중의 하나이다.

본 연구는 표재성 방광암 중에서 치료의 결정 및 예후 추정에 가장 문제가 되고 있는 T1G3 방광암의 재발과 진행에 관한 임상양상을 살펴봄으로써 예후인자를 예측하고 효과적인 치료방법의 결정을 도모하고자 한다.

### 대상 및 방법

1989년 1월부터 1997년 8월까지 본원에서 방광암으로 진단받은 환자는 총 787명으로 이 중 최초 경요도절제술을 시행 시 485명 (61.6%)이 표재성 방광암으로 진단되었고, 그 중 T1G3 방광암으로 진단된 환자는 57명 (11.8%)이었다. 이 중 최초 경요도절제술을 타병원에서 시행하여 진단 시 조직을 얻을 수 없었던 경우가 10명이었고 방광 내 BCG 주입요법을 시행받지 않은 경우가 8명, 2년 이상 추적 관찰이 되지 않은 경우가 5명이어서 이들은 연구에서 제외하였다. 또한 1명에서 경요도절제술 시행 후 상부 요로 종양이 발견되어 이 경우도 제외하였고, 경요도절제술 시행 후 바로 근치적방광절제술을 시행한 3명도 제외하였다. 따라서 T1G3 방광암으로 경요도절제술 시행 후 BCG 주입요법을 받은 환자 총 30명을 대상으로 후향적으로 분석하여 종양의 재발과 진행의 임상양상을 관찰하고 환자의 연령, 종양의 다발성 여부 및 종양의 형태가 종양의 재발과 진행에 상관관계를 보이는지를 조사하였다.

30명의 환자 중 남자가 29명, 여자가 1명이었고 이들의 평균연령은 63.2 (34-80)세, 평균 추적기간은 32.2 (24-61)개월이었다 (Table 1). 이 중 28명은 최초 경요도절제술에서 T1G3로 진단되었고 나머지 2명은 최초 경요도절제술에서

Table 1. Patients' characteristics

Characteristics	No. of cases (%)
No. Pts	30
Sex	
Male	29 (97)
Female	1 (3)
Age (years)	63.2 (range, 34-80)
Follow up (months)	32.2 (range, 24-61)
Stage	
T1	27 (90)
T1+Tis	3 (10)
Pathology	
Papillary	14 (46.7)
Non-papillary	14 (46.7)
Mixed (papillary+non-papillary)	2 (6.7)

T1G2 방광암으로 진단되었으나 각각 25개월과 4개월에서 재발하여 다시 시행한 경요도절제술에서 T1G3 방광암으로 진단되었다. 대상환자는 모두 2년 이상 추적관찰을 하였고 대상환자들은 경요도절제술 시행 후 방광 내 BCG 주입요법을 시행받았다. 방광 내 BCG 주입요법은 1주 단위로 6회 시행하는 것을 원칙으로 하였고 4명은 1년 동안 1개월마다 유지요법을 시행하였고 한 명은 BCG 4회 시행 후 부작용이 심하여 Mitomycin-C로 대체하였다. 처음 2년간은 3개월마다, 다음 2년간은 6개월마다, 그 이후는 1년마다 외래에서 방광경검사 및 요세포검사를 통해 추적관찰하였다. 조직병리소견에서 혼합형으로 보고된 경우는 통계학적 처리를 위해 비유두상 종양에 포함하였다.

Student T-test와 chi-square test를 통해 통계학적 유용성을 검증하였고 Kaplan-Meier method를 통해 누적무재발생존율 및 누적무진행생존율을 구하였다.

### 결 과

조직병리소견에서 유두상 종양으로 나타난 경우가 14명, 비유두상 종양이 14명으로 그 수가 같았으며 2명의 환자에서는 두 가지가 공존하는 혼합형으로 나타났다. 상피내 종양이 동반된 경우는 3명의 환자에서 보고되었다. 추적기간 중 재발을 보인 경우는 11명 (36.7%)으로 최초 경요도절제술 시행 후 평균 8.3개월의 기간을 보였고, 처음 재발 시 4명은 T1G2로, 2명은 T1G3로, 5명은 T2G3 방광암으로 재발되었다. 재발한 11명의 환자 중 6명은 수술 후 평균 10.2개월 (8-14개월)에 침윤성 방광암으로의 진행을 보였고, 이 중 4명은 근치적방광절제술을 시행 받았고, 2명은 방광보존을

위한 항암요법과 방사선치료를 병용하였다. 근치적방광절제술을 시행받은 4명 중 2명은 최종병기가 T2로 보고되었고, 1명은 T3a, 1명은 T3b로 보고되었다.

대상환자 30명 중에서 재발을 보인 11명의 평균나이는 67.7세였고, 재발이 없던 19명의 평균나이는 59.7세로 재발을 보인 군의 평균 나이가 재발을 보이지 않은 군에 비해 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ). 재발을 보인 군에서 종양의 수가 한 개인 경우가 11명 중 5명 (45.5%)이었고, 나머지 6명 (54.5%)은 둘 이상의 다발성 종양을 보였으며, 재발하지 않은 군은 19명 중 8명 (42.1%)이 단독 종양이었고 11명 (57.9%)은 다발성을 보여, 재발유무에 따른 종양의 다발성 여부는 두 군간에 차이를 보이지 않았다. 또한 비유두상 종양의 비율도 재발한 군은 11명 중 6명 (54.5%)에서, 재발하지 않은 군은 19명 중 10명 (52.7%)에서 각각 나타나 방광암 재발유무에 따른 유두상 종양과 비유두상 종양의 비율의 차이는 보이지 않았다 (Table 2).

T1G3 방광암이 진행한 6명과 진행을 보이지 않은 24명의 평균나이는 각각 67.7세와 61.4세로 의미 있는 차이를 보이지는 않았다 (Table 3). 침윤성 방광암으로 진행을 보인 6명

의 경우 종양의 수가 한 개인 경우가 3명 (50.0%)이었고, 침윤성 방광암으로 진행하지 않았던 24명 중에는 10명 (41.7%)이 단독 종양으로, 종양의 진행 유무에 따른 종양의 다발성 여부는 두 군 간에 의미 있는 차이는 없었다. 반면, T1G3

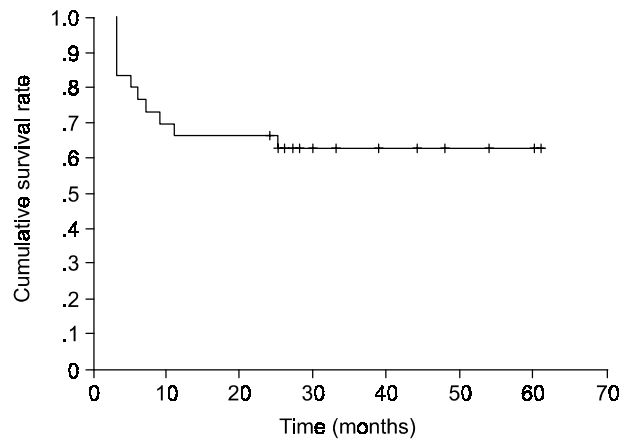


Fig. 1. Recurrence-free survival curve of T1G3 bladder tumor.

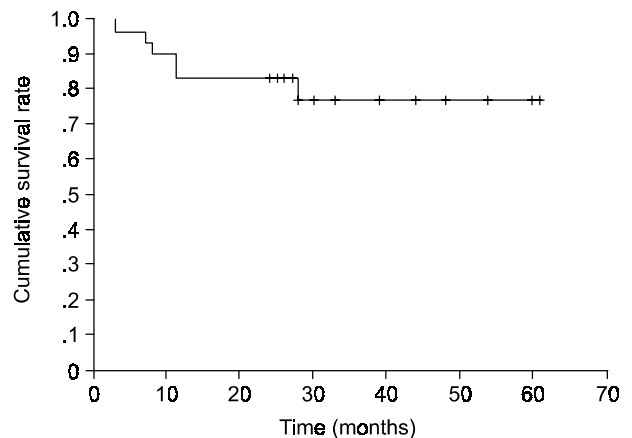


Fig. 2. Progression-free survival curve of T1G3 bladder tumor.

Table 2. Comparison of cases with tumor recurrence and non-recurrence in T1G3 bladder tumor

	Recurrence	Non-recurrence	p-value
No. Pts	11	19	
Mean age $\pm$ SD	67.7 $\pm$ 6.5	59.7 $\pm$ 12.3	0.02
Multiplicity			
Single	5 (45.5%)	8 (42.1%)	
Multiple	6 (54.5%)	11 (57.9%)	1.0
Configuration			
Papillary	5 (45.5%)	9 (47.3%)	
Non-papillary	6 (54.5%)	10 (52.7%)	0.7

Table 3. Comparison of cases with tumor progression and non-progression in T1G3 bladder tumor

	Progression	Non-progression	p-value
No. Pts	6	24	
Mean age $\pm$ SD	67.7 $\pm$ 7.2	61.4 $\pm$ 11.7	0.22
Multiplicity			
Single	3 (50%)	10 (41.7%)	
Multiple	3 (50%)	14 (58.3%)	1.0
Configuration			
Papillary	0 (0%)	14 (58.3%)	
Non-papillary	6 (100%)	10 (41.7%)	0.01

Table 4. T1G3 bladder tumors: progression rate according to follow-up period

Study	No. Pts	Treatment	No. progressed (%)	Follow-up (months)
Herr <sup>1</sup>	48	TUR+BCG	25 (52)	180
Pansadoro <sup>9</sup>	50	TUR+BCG	6 (12)	42
Eure <sup>21</sup>	30	TUR+BCG	5 (17)	39
Cookson <sup>22</sup>	16	TUR+BCG	3 (19)	59
Zhang <sup>23</sup>	23	TUR+BCG	8 (35)	45
Hurle <sup>24</sup>	51	TUR+BCG	7 (14)	85
Present	30	TUR+BCG	6 (20)	32

방광암 진행유무에 따른 유두상 종양과 비유두상 종양의 비율을 비교한 결과 침윤성 방광암으로 진행한 경우는 6명 중 6명 (100%)이 비유두상 종양 (한 명은 혼합형)이었고, 침윤성 방광암으로 진행을 보이지 않은 경우는 24명 중 10명 (41.7%)이 비유두상 종양 (1명은 혼합형)으로 방광암 진행 유무에 따른 유두상 종양과 비유두상 종양의 비율은 의미 있는 차이를 보였다 ( $p < 0.05$ ). Kaplan-Meier method를 이용하여 구해본 2년 누적 무재발생존율은 66.7%였고 (Fig. 1), 2년 누적 무진행생존율은 83.3%였다 (Fig. 2).

## 고 찰

방광의 이행세포암은 비뇨기와 영역에서 가장 빈도가 높은 악성종양으로 다양한 임상양상으로 인해 예후를 예측하기가 매우 어려운 것으로 알려져 있다. 그중 표재성 방광암은 대개 최초 경요도절제술로 진단되며 50% 이상에서 재발을 보이고,<sup>12</sup> low grade인 경우 2-6%에서, high grade인 경우 21-48%에서 침윤성 방광암으로 진행하여 궁극적으로 사망에 이르는 것으로 보고되고 있다.<sup>3</sup> 종양이 방광점막근층 아래로 깊이 침범한 경우 5년 생존율이 57%로 방광점막근층을 침범하지 않은 경우의 79%에 비해서 유의한 차이를 보임을 근거로<sup>13</sup> 일부에서는 방광점막근층의 침범여부에 따라 T1a, T1b로 소분류를 시행해야 한다는 주장<sup>14</sup>을 하기도 하였고 국내의 보고에 의하면 방광점막근층을 침범한 경우 2년 생존율이 33%로 그렇지 않은 경우의 5%와 비교하여 유의한 차이를 보이는 것으로 보고하였다.<sup>15</sup> 하지만 이러한 T1 방광암의 소분류는 모든 조직학적 분류가 경요도절제술에서 얻어진 조직에 의한 병리결과에 의해 결정되고 이런 경요도절제술에 의한 병기결정이 정확하지 못하고 방광점막근층이 항상 포함되지는 않는다는 점에서 그 한계를 갖는다. 이에 일부에서는 최초 경요도절제술 시행 시 high grade로 보고될 경우 반복적 경요도절제술과 함께 무작위 조직생검을 동시에 시행할 것을 권하고 있다.<sup>6</sup> 실제로 일부의 보고에 의하면 최초 경요도절제술 시행 후 두번째 경요도절제술 시행 시 잔존종양이 발견되는 경우가 43-78%에 이르고 병기가 상승되는 경우도 4-31%에 이른다.<sup>16,17</sup> 결국 반복적인 경요도절제술을 시행한 경우에도 추후 근처적방광절제술을 시행하였을 때 병기의 상승이 많은 경우에서 나타나고 있는 것을 보면 반복적인 경요도절제술을 시행하여도 정확한 병기의 결정에 오류가 있을 수 있음을 시사한다. 따라서 방광암의 치료를 결정하는 데 있어서 병기와 함께 분화도가 가장 중요한 예후인자로 작용하게 된다.

T1G3 방광암은 처음 진단되는 모든 방광암의 10%를 차지하며<sup>12</sup> T1G3 방광암의 치료결과를 보면 경요도절제술만

을 시행하였을 경우 종양의 재발은 50-70%이고 침윤성방광암으로 진행이 29-63%로 비교적 높으므로<sup>6</sup> 경요도절제술 시행 후 추가적인 치료가 필요함을 알 수 있다. T1G3 방광암에서 경요도절제술 시행 후 방광 내 BCG 주입요법을 병용한 경우 암의 재발은 23-44%, 침윤성 방광암으로의 진행은 5년 추적기간 동안 12-35%, 10년 이상 추적한 경우는 45-52%에서 보고하고 있다 (Table 4). High grade 표재성 방광암에서 근처적방광절제술 시행 후 5년 생존율이 80%에 이르는 것으로 보다 적극적인 치료가 필요함을 주장한 연구결과도 발표되었다.<sup>12</sup> 사실 T1G3 방광암의 치료에 있어 생존율만을 고려한다면 궁극적으로 조기에 근처적방광절제술을 시행하는 것이 가장 좋은 치료방법이다.<sup>6</sup> 그럼에도 일부의 선별적 환자군에서 방광보존을 위한 접근이 필요하다. 따라서 T1G3 방광암의 경우에 방광보존을 위한 경요도절제술을 시행할 것인지 근처적방광절제술을 시행할 것인지를 결정하는 것이 매우 중요한 문제일 수 밖에 없다. Freeman 등<sup>17</sup>은 방광적출술 시행 후 병기상승의 위험인자를 찾을 수 없다고 보고하였으나, 최근 발표된 결과를 보면 경요도절제술 시행 조직에 근육층이 포함되지 않은 경우와 영상검사에서 수신증이나 주위조직 침범의 소견이 있는 경우는 최종적인 병기의 상승이 있는 것으로 보여져, 상기 소견이 있는 경우는 반복적인 경요도절제술 시행보다는 조기에 근처적방광절제술을 고려해 볼 수 있는 것으로 보고하고 있다.<sup>18</sup>

표재성 방광암의 재발과 진행을 방지하기 위한 방광 내 BCG 주입요법은 방광 내 다른 항암화학요법제 주입요법보다 효과가 우수한 것으로 알려져 있으며,<sup>19</sup> Hudson 등<sup>4</sup>은 6주간의 단일요법과 유지요법을 비교한 연구결과들을 통해 6주 단일요법보다 BCG 유지요법이 일부 환자군에서 더 효과가 있는 것으로 보고되기도 하였다. 이러한 BCG 유지요법은 방광 내 염증반응을 지속시켜 국소적 면역체계의 활성화와 비활성화를 반복하여 약물의 항종양작용을 증진시키는 역할을 할 것으로 추정하나,<sup>4,20</sup> 아직 정립된 유지요법의 스케줄이 없으며 그 효과 또한 논란이 많다. 저자들의 경우 6주 단일요법을 기본으로 하였으나 4명에서는 6주 요법 시행 후 추가로 한달 간격으로 12개월간 BCG 유지요법을 시행하여 모두 추적기간 동안 재발과 진행을 보이지 않아, 단일요법보다 좋은 효과를 기대할 수 있을 것으로 추정되나 보다 많은 수를 대상으로 전향적인 비교연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

본 연구의 경우는 평균 추적기간 32.2개월 동안 재발은 36.7%에서 보였고, 침윤성 방광암으로의 진행은 20.0%에서 나타나 방광암의 재발과 전이에 있어 이전의 다른 연구들과 비슷한 결과를 보였다. T1G3 방광암에서 상피내종양의

동반 비율은 9.8%에서 90%까지 다양하게 보고하고 있으며, 저자들의 경우는 10%에서 상피내종양이 동반되었다. 재발한 군에서의 평균 연령이 재발을 보이지 않은 군에 비해 유의하게 높은 것으로 나타나 고연령의 환자에서 종양의 재발 가능성이 높을 것으로 생각되었다. Lutzeyer 등<sup>25</sup>은 315명의 방광암 환자를 대상으로 한 추적관찰에서 두 개 이상의 다발성 종양의 환자군에서 단독 종양의 환자 군에 비해 두 배 이상의 높은 재발을 보이며 질병의 진행가능성도 유의하게 높은 것으로 보고하였으나 본 연구에서 종양의 다발성 여부는 종양의 진행 및 재발에 유의한 영향을 미치지 못하였다. 조직학적 분류에 있어서 Loeing 등<sup>26</sup>은 유두상 종양의 경우 비유두상 종양에 비해 장기간의 생존을 보인다고 하였고 Jordan 등<sup>27</sup>은 비유두상 종양이 내부에 상피성 혹은 선성(glandular)의 요소들을 가지므로 방광근육과 림프관을 통한 질병의 진행을 보일 가능성이 높아 T1G3 방광암에서 유두상 종양보다 비유두상 종양이 종양의 빠른 진행을 보인다고 하였다. 본 연구에서도 비유두상 종양의 경우가 유두상 종양에 비해 침윤성 방광암으로의 진행에 의미 있는 차이를 보여 상기 환자군에서 보다 주의 깊은 추적관찰이 필요함을 알 수 있다.

본 연구는 그 연구대상이 30명으로 제한되고 추적관찰기간이 평균 32.2개월로 그 예후를 논하기에는 짧은다는 점을 고려할 때 예후 인자를 논함에 있어 한계가 있지만 연구대상의 추가와 함께 이 환자들에 대한 지속적인 추적관찰을 통해 T1G3 방광암에 대한 임상양상과 함께 예후를 예측할 수 있는 인자들을 확인할 수 있을 것으로 생각된다.

## 결 론

T1G3 방광암은 경요도절제술을 시행한 후 방광 내 BCG 요법을 시행하더라도 36.7%에서 평균 8.3개월에 재발을 보이고 20%에서 평균 10.2개월에 침윤성 방광암으로 진행을 보였고 이는 이전에 발표된 다른 연구결과들과 유사하였다. 방광암의 재발에 있어 고연령에서 재발의 가능성이 높았으며 침윤성 방광암으로의 진행에 유의한 차이를 보인 것은 조직학적으로 비유두상종양인 경우만이 통계학적인 의의를 가졌다. 따라서 T1G3 방광암 환자들의 치료에 있어 고연령의 환자에서 추적관찰 기간 중 재발을 보인 경우와 조직학적 소견이 비유두상 종양으로 나온 경우 후후 침윤성 방광암으로의 진행 가능성이 높고 따라서 좀 더 주의 깊은 추적관찰과 함께 근치적방광절제술을 고려할 필요가 있을 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- Herr HW. Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol* 1997;80: 762-5
- Ebstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organizing/International Society of Urological Pathology Consensus. Classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-48
- Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983;130:1083-6
- Hudson MA, Ratliff TL, Gillen DP, Haaff EO, Dresner SM, Catalona WJ. Single course versus maintenance bacillus calmette-guerin therapy for superficial bladder tumors: a prospective, randomized trial. *J Urol* 1987;138:295-8
- Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, Sogani PC, Fair WR, Whitmore WF Jr, et al. Intravesical bacillus calmette-guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;13:1404-8
- Birch BRP, Harland SJ. The pT1G3 Bladder tumour. *Br J Urol* 1989;64:109-16
- Smith G, Elton RA, Chisholm GD, Newsam JE, Hargreave TB. Superficial bladder cancer: intravesical chemotherapy and tumor progression to muscle invasion or metastasis. *Br J Urol* 1986;58:659-63
- Abel PD, Hall RR, Williams G. Should pT1 transitional cell cancers of the bladder still be classified as superficial? *Br J Urol* 1988;62:235-9
- Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, Donadio D, Florio A, Maurelli S, et al. Bacillus calmette-guerin in the treatment of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: long-term results. *J Urol* 1995;154:2054-8
- Jakse G, Loidl W, Seeber G, Hofstadler F. Stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: an unfavorable tumor? *J Urol* 1987;137:39-43
- Malcowicz SB, Nichols P, Lieskovsky G, Boyd SD, Huffman J, Skinner DG. The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (PA, P1, PIS and P2). *J Urol* 1990;144:641-5
- Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 1995;153:1823-7
- Herrmann GG, Horn T, Steven K. The influence of the level of lamina propria invasion and the prevalence of p53 nuclear accumulation on survival in stage T1 transitional cell bladder

- cancer. J Urol 1998;159:91-4
14. Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Cancer 1990; 66:543-8
15. Kim YJ, Moon KH, Kim KL, Kim CS. Significance of T1 substaging on the recurrence and progression of bladder cancer. Korean J Urol 2000;41:1323-8
16. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? J Urol 2001;165:808-10
17. Freeman JA, Ersig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen SC, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. Cancer 1995;76:833-9
18. Paz A, Kravcick S, Shumalinsky D, Agulansky L, Keisari D, Cytron S. The value of endoscopic re-staging operations on cases of T1G3 TCC of the bladder. J Urol Suppl 2001;165: 303, abstract 1247
19. Lebre T, Bohin D, Kassardjian Z, Herve JM, Molinie V, Barre P, et al. Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus calmette-guerin instillations. J Urol 2000;163:63-7
20. Melekos MD, Chionis H, Pantazakos A, Fokaefs E, Paranychianakis G, Dauaher H. Intravesical bacillus calmette-guerin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. J Urol 1993;149:744-8
21. Eure GR, Cundiff MR, Schellhammer PF. Bacillus calmette-guerin therapy for high risk stage T1 superficial bladder cancer. J Urol 1992;147:376-9
22. Cookson MS, Sarosdy MF. Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus calmette-guerin therapy. J Urol 1992;148:797-801
23. Zhang GK, Uke ET, Sharer WC, Borkon WD, Bernstein SM. Reassessment of conservative management for stage T1N0M0 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1996;155: 1907-9
24. Hurle R, Losa A, Ranieri A, Graziotti P, Lembo A. Low dose pasteur bacillus calmette-guerin regimen in stage T1, grade 3 bladder cancer therapy. J Urol 1996;156:1602-5
25. Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. J Urol 1982;127:250-7
26. Loeing S, Narayana A, Yoder L, Slymen D, Penick G, Culp D. Analysis of bladder tumor recurrence in 178 patients. Urology 1980;16:137-41
27. Jordan AM, Weingarten J, Murphy WM. Transitional cell neoplasms of the urinary bladder. Can biologic potential be predicted from histologic grading? Cancer 1987;60:2766-74